



National Center Biobank Network

2022 年度

(2022.4.1-2023.3.31)

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク

年次報告書

I. はじめに

バイオバンク長会議議長からの挨拶

バイオバンクの医学における重要性が世界の医学研究に携わる方々に広く認識されるようになってきています。我が国においても、その動きが加速してきています。その理由は、バイオバンクは血液や病理組織などの臨床試料を集めて研究者に提供する医学研究のためのインフラであり、医学研究全体を効率的・組織的に推進するための鍵になるからです。バイオバンクを利用することで、病因解明ばかりでなく、病態解析などの基礎研究を推進し、さらにその成果を臨床の場面に応用する臨床試験を行うことで、新しい医療をより早くより少ないコストで国民に届けられる可能性があり、将来の医療費高騰、医療格差拡大の抑制に貢献できます。

特に、近年の治療法開発におけるゲノム情報の医療・研究への活用は人工知能などの先端的技術革新と相まって著しく進歩しております。その際に、採取試料の品質がきわめて重要であることが世界的に認識されてきました。患者試料を用いた研究の場合、間違いの原因の大半は試料を集める段階で起こると言われています。同じ病気の患者さんの血液でも、すぐに処理した場合と、何時間も室温で放置されていた場合では、タンパク質などの解析結果に違いが生じます。採血管や保存容器の種類などによって変化する分子もあります。この問題を解決するには、集め方を高品質化・標準化し、影響を与える因子を記録し、研究に活かす必要があります。この課題は、バイオバンクの世界標準化 (ISO や JIS など) に合わせて取り組んでおります。

さらに、試料採取、処理、保管の標準化だけでは十分とは言えません。疾患研究を行うためには、詳細な臨床情報が付随していることが必須です。この付随情報の豊富さ、正確さによって試料の価値は格段に上昇します。一方で、臨床情報には個人を特定できてしまう情報を含む場合があり、プライバシーの保護や情報漏洩から守るシステムが必要になります。個人情報保護法や倫理指針の改正を踏まえて、適切な対応をすべく活動を行っています。

このようなバイオバンク事業は華々しい先端技術を用いた研究に比べると地道な活動と言えるかもしれません。しかし、その医学研究における重要性は疑いのないものです。我々、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) は、厚生労働省の運営費交付金を用いて 2011 年から活動を開始し、質、量ともに、日本を代表する「疾患バイオバンク」として着実に成長してきました。企業を含む多くの研究者に広く利活用される活動に重点を置き、関係者一同は不断の努力をしており、目に見える成果ができています。2020 年度から始まった AMED 創薬基盤推進研究事業「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究 (GAPFREE4)」が、このシステムを利用した代表的な活動です。

このようなシステムを運営するには、相当の費用と人的貢献が必要です。そのため、日本ばかりでなく欧米の関係者も、バイオリソースの維持に少なからぬ危機意識を抱いており、政府や企業等に長期的な援助を請うべく、実績の上積みと効率的な運営改善を行っております。NCBN は 2017 年度から第 2 期に入り、その 5 年計画の活動を踏まえて、2022 年度からの第 3 期 5 年計画を策定し、新たな活動を開始したところです。第 3 期 5 年計画の最初の年度である 2022 年度の活動のまとめをここに表し、皆様からのご批判やご意見をいただきながら、本事業に反映させたいと考えています。

皆様から引き続き、ご支援、ご協力をお願いするものです。

バイオバンク長会議 議長
後藤 雄一

II. NCBN の取り組み

1. NCBN の概要

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)は、国立研究開発法人国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター: NC)がヒト試料と臨床情報を集積・提供する「バイオバンク」全国 6 拠点のネットワークである。これらのセンターは主要な疾患を網羅し、国民の健康を守るために疾患の解明と治療法の開発を目指す医療研究機関である。6 つの拠点は、それぞれ次の重要な疾患群の試料及び情報を取扱う。

- がんその他の悪性新生物: 国立がん研究センター(NCC) 東京都中央区
- 循環器病: 国立循環器病研究センター(NCVC) 大阪府吹田市
- 精神・神経疾患等: 国立精神・神経医療研究センター(NCNP) 東京都小平市
- 感染症その他の疾患: 国立国際医療研究センター(NCGM) 東京都新宿区・千葉県市川市
- 小児・産科疾患等: 国立成育医療研究センター(NCCHD) 東京都世田谷区
- 加齢に伴う疾患: 国立長寿医療研究センター(NCGG) 愛知県大府市

これらの NC が協働して疾患バイオバンク構築に取り組み、国内外の研究者との幅広い共同研究などを通じ、NC が収集してきた貴重なバイオリソースを産学官の連携に向け適切に利活用できる仕組みを創出することが、このネットワーク事業における主な目的である。

ゲノム医療や再生医科学分野をめぐる技術革新が進むにつれて、バイオリソースをバンク化することの大切さが認識され始めた。先進諸国が競ってバイオバンクの設計へ乗り出す動きを背景に NCBN は 2011 年 10 月に発足し、6 つの NC におけるバイオバンク事業を推し進めることとなった。6NC バイオバンク事業における当初の主な課題は、(1)バイオリソースを収集しバンク化すること、(2)バンク化された試料の利活用により医学研究を支援すること、(3)各 NC の臨床情報プラットフォームを整備すること、であった。そして、6NC を繋ぐ NCBN 事業の課題は、(4)NC 間の共通プラットフォームを産学官連携のインフラとして整備すること、とされたのである。このような経緯から、それぞれの NC が医学研究を主務とする国立研究開発法人として特徴のある疾患に焦点を当てることを通じ、NCBN のネットワーク全体としては国民が罹患し得る主な疾患のほとんどを網羅したバイオバンクの構築に取り組むことができている。これにより、豊富な臨床情報を備えたヒト試料の提供を可能とする、我が国でも随一のネットワーク型組織へ成長しつつある。

2. NCBN の試料収集状況

1) 試料種別ごとの 6NC 保有試料概数(2023 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総試料数	DNA* ¹	血漿	血清	組織* ²	その他* ³
2021 年度	131,491	439,226	109,461	110,194	84,259	55,449	79,863
2022 年度	204,392	661,683	184,288	184,725	91,778	51,934	148,958
増加数	72,901	222,457	74,827	74,531	7,519	-3,515	69,095

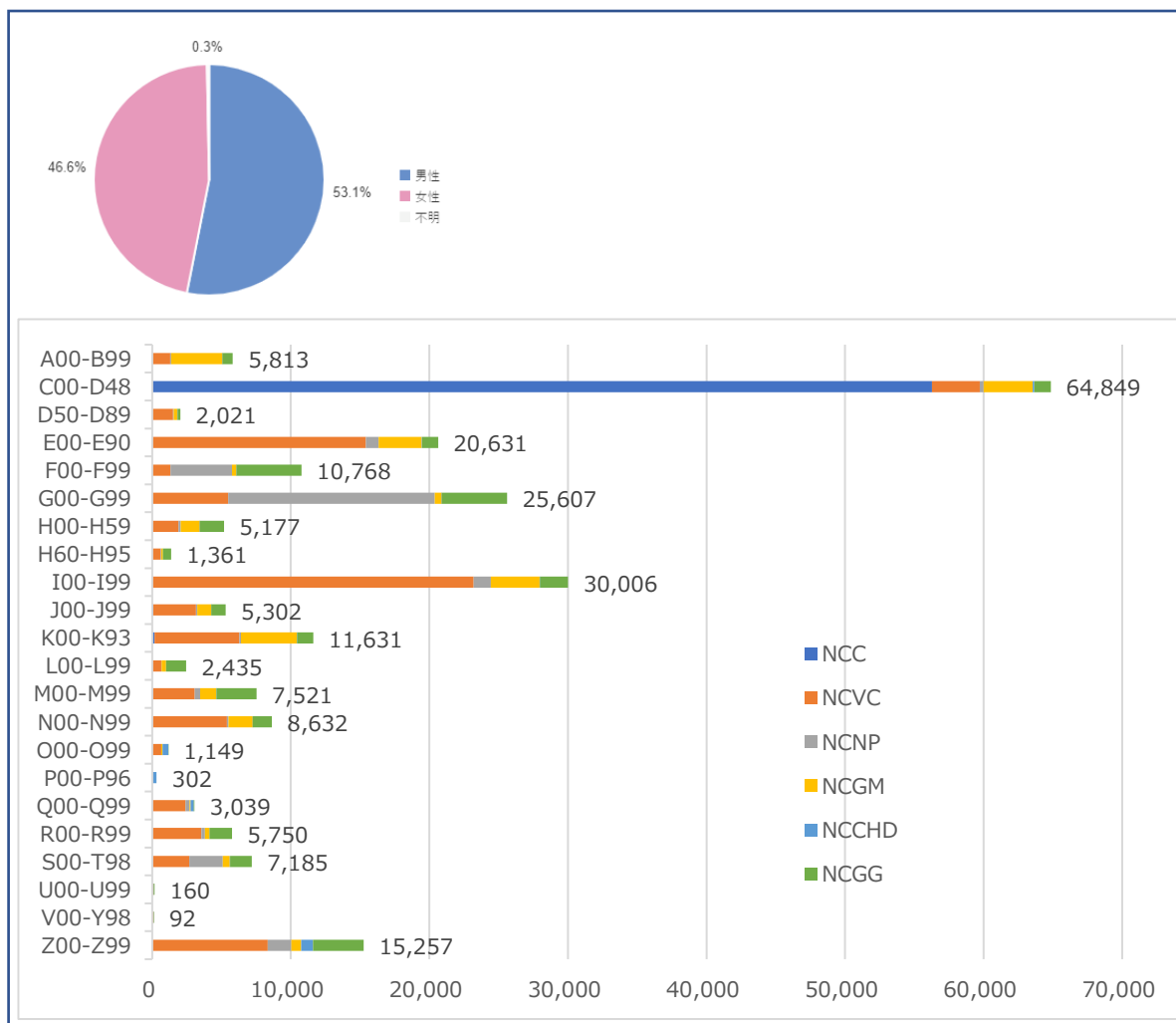
*1: 未抽出を含む、*2: 固形、病理組織を含む、*3: RNA や髄液、尿試料など

2) カタログデータベース登録試料件数 (2023 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総試料数	DNA* ¹	血漿	血清	組織* ²	その他* ³
2021 年度	120,081	414,046	128,491	99,832	77,699	34,161	73,863
2022 年度* ⁴	129,643	451,584	111,875	110,035	82,551	31,103	116,020
増加数	9,562	37,538	-16,616	10,203	4,852	-3,058	42,157

*4: 2022 年度はカタログデータベースの試料種別コードを詳細化したため、集計件数が変更されている

3) 性別分布、病名ごとの登録者数



3. NCBN としての活動

NCBN は第 1 期(2012 年度-2016 年度)の活動として、2012 年 4 月に中央バイオバンク事務局の機能を設置し、(1)ウェブサイトやニュースレター、リーフレットなどの作成による広報活動の推進、(2)6NC のヒト試料や付加医療情報を検索できる共通のカタログデータベースの整備、(3)6NC のバイオリソース利用希望者(個人・法人)に向けたワンストップサービスの提供、を通じて 6NC バイオバンクが収集する試料の創薬やバイオマーカーの開発を含む多面的な利活用を促進するようバックアップしてきた。2017 年 4 月からの第 2 期は、「共通のプラットフォーム構築」や「他機関との連携」、「疾患特異的なバイオリソースの収集と活用」を大きな柱として、ゲノムデータを試料に付加し提供するシステムの整備や 6NC でデータを共有するための議論、試料収集や提供方法の標準化や統一化を進め、利活用促進のための新たな基盤構築を行ってきた。

2022 年度からの第 3 期は、2021 年度に策定した第 3 期ロードマップにおける、以下 4 つの方針に応じた活動を展開している。(1)6NC に共通した情報セキュリティ等のシステム・DB 整備、(2)手順書の ISO20387 参照による整理やゲノム情報分譲体制構築・Electronic Data Capture (EDC) 対応等のバイオリソース整備、(3)学術情報ネットワーク SINET によるネットワーク高度化やプロセスの共通化等の 6NC 連携体制整備、そして(4)三大バイオバンクの連携を含めたオールジャパン連携体制整備やグローバルな活動促進等の他機関連携、である。

NC のバイオバンクは、高度な診断とトレーサビリティのある豊富な臨床情報と品質管理の優れた試料を併せ持ち、文字通り質・量共に国内トップの疾患バイオバンクとして、関係各所からの高い注目が急速に集まっており、2023 年 3 月 31 日開催の第 11 回ゲノム医療協議会においても、「バイオバンク等におけるデータ・試料の利活用」内で「ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク(NCBN)の現状と課題」が取り上げられた。今後もロードマップの方針の下に発展的な運営を行っていく。



1) 6NC に共通した情報セキュリティ等のシステム・DB 整備

バイオバンクの試料収集や提供方法を標準化することは、試料の高い品質を保持しつつ、利用者の利便性を向上するために必要不可欠である。これまでに共通の申請書や Material transfer agreement (MTA) を作成するとともに、将来的な提供体制の標準化のため、6NC メンバーによるタスクフォースを組織し、試料の分譲・提供に関する検討を進めてきた。また、6NC の横断的な事業の一つとして、新たにゲノムデータを試料に付加し提供するシステムの整備や、6NC でデータを共有化するためのプラットフォームの構築を進めている。企業へのバイオバンク試料の提供と活用を行う GAPFREE4 では、産学官でゲノム情報等の要配慮個人情報を取扱うデータベースの運用に関するガイドラインを国に先駆けて作成・運用している。2022 年度はデータベース上の解析結果と臨床情報に対する企業のアクセスを同セキュリティガイドラインのもと開始した。

2) 手順書の ISO20387 参照による整理やゲノム情報分譲体制構築・EDC 対応等のバイオリソース整備

持続可能で透明性の高いバイオバンク運営を行い国際水準に達していることを証明するため、NCNP と NCGG において ISO 認定準備をこれまで進めている。2022 年度はパイロット審査の申込を行った。

また、NCBN に登録されている難病やがんのコントロール群となる 9,850 例の大規模な全ゲノム解析 (WGS) を AMED 事業として 2020 年度に実施している。一刻も早いゲノム医学研究における利活用のため、当該ゲノムデータの利用審査委員会を組織し、2022 年度までに 14 課題で WGS データの共同研究利用を開始した。さらに、NBDC でのバリエーション頻度データ公開も行うとともに、カタログデータベースにおいて WGS データの付随した試料の検索を可能とした。一方、NCBN では JH 事業として 6NC のバイオバンク登録者を対象に薬剤アレルギー発症リスクに関連する遺伝子を特定する研究も 2020 年度より進めており、2022 年度も引き続きゲノム解析を行った。

3) 学術情報ネットワーク SINET によるネットワーク高度化やプロセスの共通化等の 6NC 連携体制整備

NCGM に構築したゲノムデータストレージと各 NC との間のゲノムデータ共有を可能とする SINET-VPN 接続の必要構成を設定し、NCGM-NCNP 間の SINET 接続を構築した。次年度以降も他 NC との間での SINET 接続構築を進めていく計画である。また、6 つの NC が連携したゲノム以外の試料を収集・提供する初めての事例を進め、複数の NC バイオバンクにまたがる試料の提供時に中央バイオバンク事務局が窓口となる連絡・調整フローを整備するとともに、NC 間の手続き・条件の標準化を進めた。

4) 三大バイオバンクの連携を含めたオールジャパン連携体制整備やグローバルな活動促進等の他機関連携

他機関との連携として、2017 年度からバイオバンク試料や情報の利活用促進環境の整備とオールジャパンのプラットフォームを構築する「ゲノム医療実現プラットフォーム事業(ゲノム研究プラットフォーム利活用システム)」に NCBN は参画しており、東北メディカル・メガバンクやバイオバンク・ジャパンなど国内のバイオバンクと連携してバイオバンクの試料を横断的に検索するシステムの構築や利用者に向けたハンドブック作成を行っている。2022 年度は共通ウェブ利用申請システムの構築を進めるとともに、新たな 5 年間の事業継続が決定した。引き続き利用者の便を図るためにバイオバンク間の申請手続きの共通化を図っていく。

アカデミアだけでなく企業へのバイオバンク試料の提供と活用を行う GAPFREE4(上の 1)でも言及)においては、製薬工業協会会員企業 7 社との共同で疾患別情報統合データベース構築用データ取得を NCBN 試料の解析により進めている。2022 年度は企業からのデータベースへのアクセスを開始するとともに、官民研究開発

投資拡大プログラム(PRISM)事業との連携を開始し、GAPFREE4が収集した臨床情報とオミックスデータのAI解析を進めた。

5) 広報活動

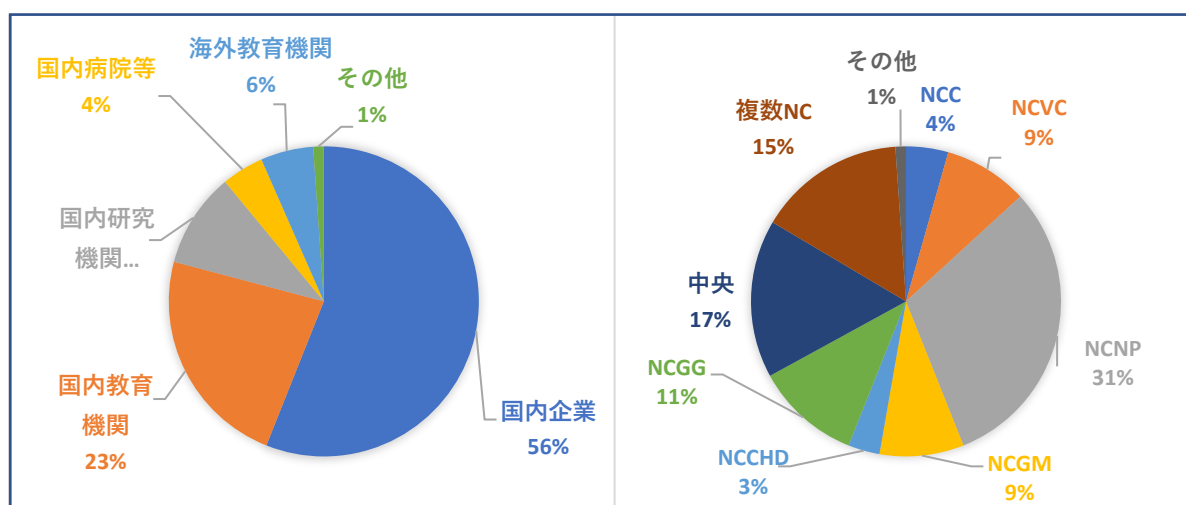
NCBN の認知度を高め、利用者を増やすため、2019 年度からブース出展学会をこれまでの臨床医学系の学会に加え基礎医学系の学会にも拡大している。2022 年度は、3 年ぶりに海外学会出展も行った。また、NCBN の一般向け Web サイトをわかりやすく、見やすく改修するとともに、NCBN の Twitter を開設し、学会出展情報や研究業績の発信を開始した。年 2 回発行のニュースレターでは、NCBN 全体の活動を報告するとともに、毎号異なるテーマにおけるインタビュー記事やカタログデータベースの試料保有状況を報告している。さらに、広く海外に NCBN を広報するべく、オープンアクセスの英文誌 Human Genome Variations 誌に NCBN の活動内容や特徴を紹介する英語総説論文を掲載した。

・2022 年度出展学会一覧

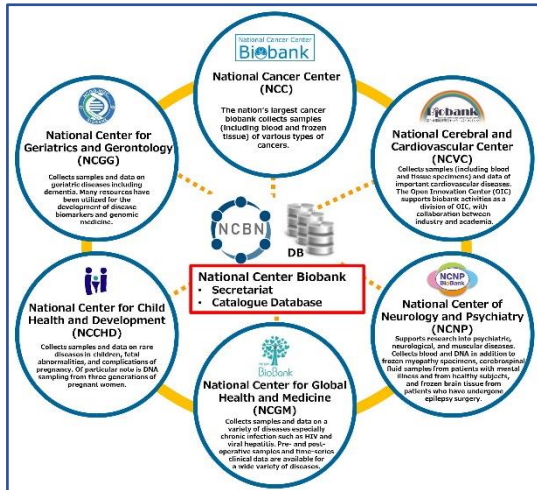
学会名	開催地	開催日
第 7 回 クリニカルバイオバンク学会シンポジウム	岡山	7/8-10
第 54 回 日本医療検査科学会	横浜	10/7-9
American Society of Human Genetics	Los Angeles	10/25-29
第 69 回 日本臨床検査医学会	栃木	11/17-20
第 45 回 日本分子生物学会	千葉	11/30-12/2
第 96 回 日本薬理学会年会	横浜	11/30-12/3
第 67 回 日本人類遺伝学会	横浜	12/14-17
第 87 回 日本循環器学会	福岡	3/10-12

・外部からの問い合わせ件数

2022 年度外部からの問い合わせは 91 件あり、そのうち 87 件は試料の分譲や提供に関する内容であった。特に国内企業からの問い合わせが 5 割以上を占めている。また、複数 NC にまたがる試料の問い合わせが増えており、NCBN のカタログデータベースや横断的検索システムからの問い合わせも受けている。



・NCBN 英語総説論文



Y. Omae *et al.*, *Hum Genome Var* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00217-6>

III. 各拠点の取り組み

【国立がん研究センター：NCC】

1. NCC バイオバンクの概要と特色

国立がん研究センター(NCC)では、種類・質・量に優れたバイオリソース確保の重要性を認識し、2002年1月よりバイオバンクを構築してきた。2011年度からは国の支援を受けてバイオバンク整備が推進され、オミックス解析に耐える質と量を備え、がんの組織型や病態の多様性に応じて十分数が確保され、包括的同意に基づく倫理性が担保され、質の高い標準化された臨床情報・病理情報を含むカタログデータベースを備えたバイオバンクを目指して、その構築・運用にあたってきた。現在、さらに充実、発展させるべくバイオバンク事業を進めている。

NCC バイオバンクは、創薬シーズ創出のための病変部位の解析と、個別化医療の基盤となるがんの易罹患者・治療応答性解明のための生殖細胞系列の解析の、双方が可能であることを特徴とする。NCC バイオバンクは、日本国内での最大規模のがんのバイオバンクであり、他施設では収集の難しい脳腫瘍、眼科領域腫瘍、頭頸部腫瘍、骨軟部腫瘍、といった希少がん症例も多数収集している。

また、NCC バイオバンクでは、これらの試料を自らの研究のみならず、新規薬剤・医療機器開発を行う企業や他のアカデミアとの共同研究に提供している。バイオバンク試料を用いた研究の半数以上は、こうした共同研究であり、さらにその17%が企業との共同研究であった。

共同研究の枠組み以外にも、企業からは詳細な研究内容の開示なしに試料・情報の提供を受けられる分譲の希望がある。現在、提供の可否判断に最低限必要な研究概要のみの審査による分譲の形での提供を可能にするための準備を進めている。国内外の医学研究へより一層利活用され、社会に貢献できる研究開発が発展することが期待される。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2022年3月31日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他 (RNA)
2021年度	54,431	166,951	44,676	45,977	0	腫瘍組織 17,286 非腫瘍組織 15,844	43,168
2022年度*1)	120,903	359,270	111,971	111,905	0	26,886	108,508
増加数	66,472	192,319	67,295	65,928	0		65,340

*1:)集計方法変更:築地バイオバンクカタログからの集計→バイオバンク調整委員会の報告値(築地+柏)

収集腫瘍の中には、希少がんセンターを有するNCCならではの極めてまれな試料も含まれる。また、治療による修飾を検討できる試料も含まれている。

2) 試料提供実績件数 2022年度

	アカデミア	企業
共同研究	106	45
分譲提供	0	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	ゲノム・プロテオーム解析に基づく骨軟部腫瘍の分子病態把握とその臨床応用を目指す多施設共同研究	腫瘍組織(15例)、 非腫瘍部(15例)、 DNA(13例)	アカデミア (NCC内)
2	ゲノム解析に基づく肺がんの発生・進展の分子機構の解明	腫瘍組織(2例)、 非腫瘍部(2例)	アカデミア (NCC内)
3	各種腫瘍における網羅的な免疫・分子組織化学的検索	非腫瘍部(4例)、 DNA(96例)	アカデミア (NCC内)
4	がん患者の臨床検体を用いた、治療効果および毒性に関する遺伝子のプロファイリング研究	腫瘍組織(24例)、 非腫瘍部(37例)、 DNA(6例)	アカデミア (NCC内)
5	肺がんの個別化予防に資する遺伝子要因の同定を目指す研究	DNA(36例)	アカデミア (NCC内)
6	家族性・若年性のがん及遺伝性腫瘍に関する診断と研究	DNA(1例)	アカデミア (NCC内)
7	臨床検体からのゼノグラフト株・培養細胞株の樹立	DNA(7例)	アカデミア (NCC内)
8	創薬研究に有用な患者検体移植モデルの構築に関する研究	腫瘍組織(136例)、 非腫瘍部(3例)	アカデミア (NCC内)
9	AYA(Adolescence and Young Adult)世代がんの治療標的の同定を目指した体細胞ゲノム解析研究	腫瘍組織(2例)、 非腫瘍部(10例)	アカデミア (NCC内)
10	悪性腫瘍のゲノム・エピゲノム解析による病態解明	血漿(1例)	アカデミア (NCC内)
11	AYA(Adolescence and Young Adult)世代がんの個別化予防に資する遺伝子要因の同定を目指す研究	DNA(12例)、 RNA(210例)	アカデミア (NCC内)
12	希少がんにおける腫瘍増殖や転移および/または治療効果に関するバイオマーカーの探索的研究	DNA(14例)	アカデミア (NCC内)
13	NCC バイオバンクを用いた大腸癌の早期診断・予後予測を可能にする新規血清バイオマーカーの検索	血漿(41例)	アカデミア (NCC内)
14	造血細胞移植後二次がんの細胞遺伝学的特徴に関する多施設後方視的研究	腫瘍組織(6例)、 DNA(3例)	アカデミア (NCC内)
15	生体維持機能の破綻による前がん病変から浸潤がんへの移行を制御する分子機序の解明	腫瘍組織(10例)	アカデミア (NCC内)
16	本邦のがんゲノム医療における遺伝子プロファイリング検査の改良・改変・実装	腫瘍組織(435例)、 非腫瘍部(3例)、 DNA(382例)	アカデミア (NCC内)
17	胸部悪性腫瘍のオミックス解析研究	DNA(140例)	アカデミア (NCC内)
18	前立腺癌骨転移フェノタイプを決定する因子の解明	血漿(49例)	アカデミア (NCC内)
19	固形がんに対する免疫チェックポイント阻害(ICI)治療における治療効果・有害事象関連因子の特定および予測モデル構築のための研究	DNA(164例)、 RNA(66例)	アカデミア (NCC内)
20	circulating tumor DNA 解析のための性能評価研究	血漿(8例)	アカデミア (NCC内)
21	大腸がんにおける ctDNA 検出と転移巣の臨床病理学的特徴との関係を解析する研究	血漿(14例)	アカデミア (NCC内)
22	TOP2 がん遺伝子プロファイリング解析システムの技術開発研究	DNA(47例)	アカデミア (NCC内)
23	肺肉腫様癌に対する抗 PD-1 抗体の効果予測因子の探索研究	DNA(14例)	アカデミア (NCC内)

24	固形がん患者及び血縁者における生殖細胞系列遺伝子変異同定の有用性を評価する観察研究	血漿(34例)	アカデミア(NCC内)
25	多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明	血漿(3例)	アカデミア(NCC内)
26	超音波内視鏡下穿刺吸引および生検(EUS-FNA/B)を用いた膵癌のNCCオンコパネル解析基準を満たす検体に関する後ろ向き観察研究	DNA(66例)	アカデミア(NCC内)
27	RAMP 附随研究(周術期精神症状予防法の探索)	血漿(55例)、RNA(54例)	アカデミア(NCC内)
28	肺腫瘍、胸腺腫瘍患者の臨床検体(組織や血液など)を用いたゲノムプロファイリングに関する研究	DNA(16例)	アカデミア(NCC内)
29	浸潤性軟部肉腫の術中可視化に関する多機関共同研究	腫瘍組織(10例)、非腫瘍部(10例)	アカデミア(NCC内)
30	気管・気管支原発腺様嚢胞がんに対する陽子線治療における血中DNA遺伝子変異解析の有用性の検討	血漿(1例)	アカデミア(NCC内)
31	子宮体がんの統合的ゲノム解析による病態解明を目指した多機関共同観察研究	腫瘍組織(25例)、非腫瘍部(25例)	アカデミア(NCC内)
32	身体疾患におけるメンタルヘルスに関連する疾患横断的マーカーの探索的研究-6NCメンタルヘルスレジストリの利活用研究	血漿(162例)	アカデミア(NCC内)
33	国際がんゲノムセンターコンソーシアムへの参加による肝がん、肺がん、胃がん、大腸がん、腎臓がん、膵がん、胆道がん、乳がん、骨軟部腫瘍の包括的なゲノム異常解析研究	DNA(29例)	アカデミア(NCC内)

3) 活動内容

NCC バイオバンクで収集している主な試料は、診療後余剰試料としての病理凍結組織、病理ブロック、診療採血血液と、研究用に提供を受ける研究採血血液の4つで、4部門に分けて効率的に収集・保管・管理し、現時点では予想しきれない、将来にわたる研究ニーズに対応可能な「悉皆的収集」を行っている。

【現有数】(2023年3月31日現在)

登録者数: 120,903 症例

病理凍結組織: 腫瘍組織 30,159 (症例数)

病理ブロック: 現有数 約 431.8 万ブロック

診療採血血液: 約 60.7 万件

研究採血血液: 血漿 111,905、DNA 111,971、RNA (lysate) 108,508 (症例数)

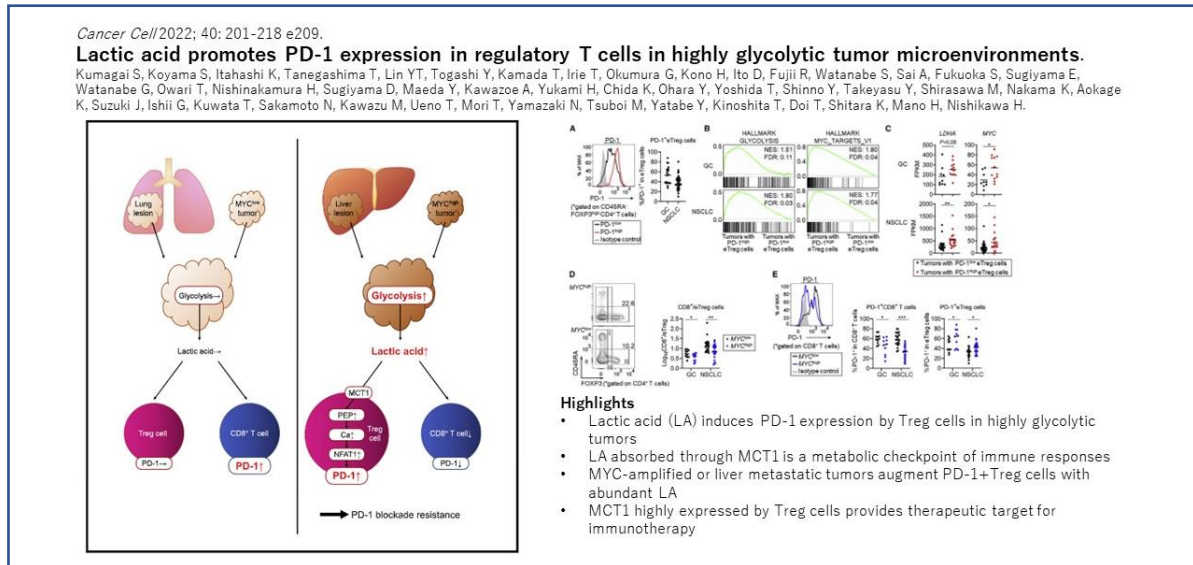
3. 試料を利用した研究成果

独立行政法人化した後 2022 年度までに、NCC バイオバンクが収集する試料を用いて行われた研究の報告があった英文論文は、1,057 編 (インパクトファクター合計 9,171 点・被引用回数合計 44,228 回) を数える。2022 年では Cancer cell 1 編、Blood 1 編など、インパクトの高い雑誌にその成果が発表されている。

	総論文数	国内	海外
2021 年度まで	954	162	792
2022 年度	103	29	74

利活用例 1) 糖代謝が活発な腫瘍における免疫応答抑制の機構を解明

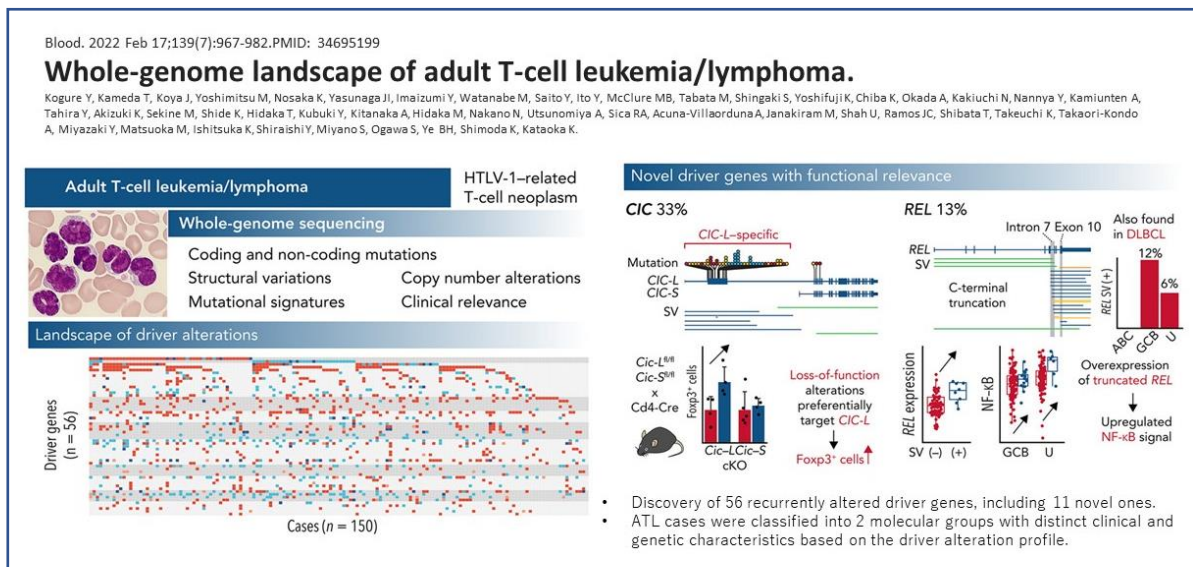
免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療には目を見張るものがあるが、一般に肝転移癌では効果が乏しいことが知られている。本研究では、その違いを解析することで、糖代謝が活発な腫瘍における PD-1 の発現がエフェクターT 細胞よりも Treg で高いことを見出し、それが MCT1 分子を介した乳酸吸収によるものであり、結果的に免疫応答抑制に働くことを明らかにした。これにより、MCT1 を標的とする新たな治療の可能性が示唆された。



Reprinted from *Cancer Cell*, Vol 40(2), S. Kumagai *et al.*, Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments, Copyright 2022, with permission from Elsevier.

利活用例 2) 成人 T 細胞性白血病・リンパ腫の全ゲノム解析

成人 T 細胞性白血病・リンパ腫は本邦で同定された HTLV-1 に関連したリンパ腫である。その 150 例を用いて全ゲノム解析を実施した結果、重複する 56 遺伝子に加えて 11 の新規遺伝子が認められたほか、臨床的、分子生物学的に異なる 2 つの分子サブタイプが存在することが判明した。



Reprinted from *Blood*, Vol 139(7), Y. Kogure *et al.*, Whole-genome landscape of adult T-cell leukemia/lymphoma, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

【国立循環器病研究センター：NCVC】

1. NCVC バイオバンクの概要と特色

循環器疾患を主とする重要疾患の克服に貢献し得る基礎医学研究及び臨床医学研究の基盤を成すために、NCVCをはじめとする医療・研究機関で収集される試料等を一元的に集積・管理するとともに、それら試料等を産学官共同で医学的に有用な研究に利用していくための公共リソースとして機能することを目的としている。2023年3月末までで同意者数は28,081人にのぼる。



2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2023年3月31日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他*1
2021年度	22,541	110,608	22,492	25,455	26,359	9,593	26,709
2022年度	25,373	124,613	25,217	28,475	29,403	11,920	29,598
増加数	2,832	14,005	2,725	3,020	3,044	2,327	2,889

*1: その他には、生細胞、体液等を含む

NCVC に特徴的な試料セットとして、2019年から循環器領域の重要疾患である虚血性心疾患の超急性期から慢性期にかけて同一対象者の複数のタイムポイントにおける時系列試料収集を開始し、累計で315例の急性心筋梗塞の急性期試料採取を行った。

2) 試料提供実績件数 2022年度

	アカデミア	企業
共同研究	9	5
分譲提供	0	0

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	静脈血栓塞栓症患者のレジストリ登録観察研究及び特発性血栓症患者のゲノム情報を用いた層別化による病態解明研究	DNA(54例)	アカデミア
2	脳卒中患者における NOTCH3 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study)	DNA(119例)	アカデミア
3	遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析ならびに多施設登録	DNA(123例)	アカデミア
4	遺伝と代謝情報の融合による循環器疾患の層別化および予後予測法の開発	DNA(396例)	アカデミア
5	冠動脈ステント留置後に生じる再狭窄・新生動脈硬化形成の機序解明研究: 国循バイオバンクを利用した前向き観察研究	血清(32例)	アカデミア
6	洞不全症候群・心房細動の関連遺伝子単離と機能解析	DNA(65例)	アカデミア
7	脳血管障害の病因探索	DNA(33例)	アカデミア
8	脳梗塞発症に伴う心臓免疫細胞の変化と心機能障害に関する研究	病変組織_非腫瘍組織(神経、筋、扁桃、リンパ節、脳、心、血管等)(16例)	アカデミア
9	がんと免疫応答・自己免疫疾患・免疫関連有害事象に関連する自己抗体バイオマーカー探索と解析	血清(80例)	アカデミア
10	腸内細菌叢と自律神経を介した心不全の新規病態メカニズムの解明	血清(20例)	企業
11	血管内皮を標的とした脳卒中、血管性認知障害の予防・治療法の探索	DNA(99例)、血清(49例)、血漿(143例)	企業
12	糖尿病患者における心不全の発症を予測するバイオマーカーの同定に関する探索的検討 [DMHF biomarker study]	血清(83例)	企業
13	日本人集団に対する冠動脈疾患ポリジェニックリスク予測モデルの構築に関する研究	DNA(1,000例)	企業
14	頸動脈プラーク病理像と長期予後に関する研究	血清(134例)	企業

3) 活動内容

倫理審査前に研究への利活用を調整する事前調整実施件数は累計 379 件であり、研究等への提供は累計 77 件実施した。利活用では、アカデミアや企業への共同研究での試料提供のみならず、CDC/CRMLN による脂質標準化プログラム(コレステロール、中性脂肪)における企業への患者由来血清の提供を継続している。

2022 年 10 月に朝野仁裕ゲノム医療支援部長がバンク長(併任)として着任した。さらなる利活用の拡大、手続きの迅速化に向けた準備を開始した。試料・情報等を一元的に集積管理し、医学研究や医学教育で利用されるリソースとしての価値を高めるため、バイオバンク利活用推進室に人員を再配置し、拡充を行った。バイオバンク利活用推進室は臨床と基礎研究の双方からバイオバンクに提供された情報を利活用するため、情報・試料等の提供の基盤整備、および関連機関との連携構築を行うことを目的としている。収集された試

料から得られるゲノムおよび臨床情報等の各種データについて、ゲノムインフォマティクス解析による情報の抽出、抽出した情報への注釈付けおよび最新データへの更新、情報解析技術のバージョン管理、ゲノムおよび臨床情報に関する情報のデータベース化とその維持管理などを行い、付加価値を高めた情報も提供できるバイオバンクとなるように今後取り組む。

さらに 2022 年 12 月には、NCVC の病院・研究所・オープンイノベーションセンターにまたがる組織として、新たにメディカルゲノムセンターが発足した。バイオバンクもメディカルゲノムセンターの構成要素となっており、臨床遺伝、ゲノム情報解析、基礎ゲノム医学研究、ゲノム情報に基づく創薬等ゲノム医学と医療をカバーする組織において、その中核的な役割を果たす部局として活動していく予定である。

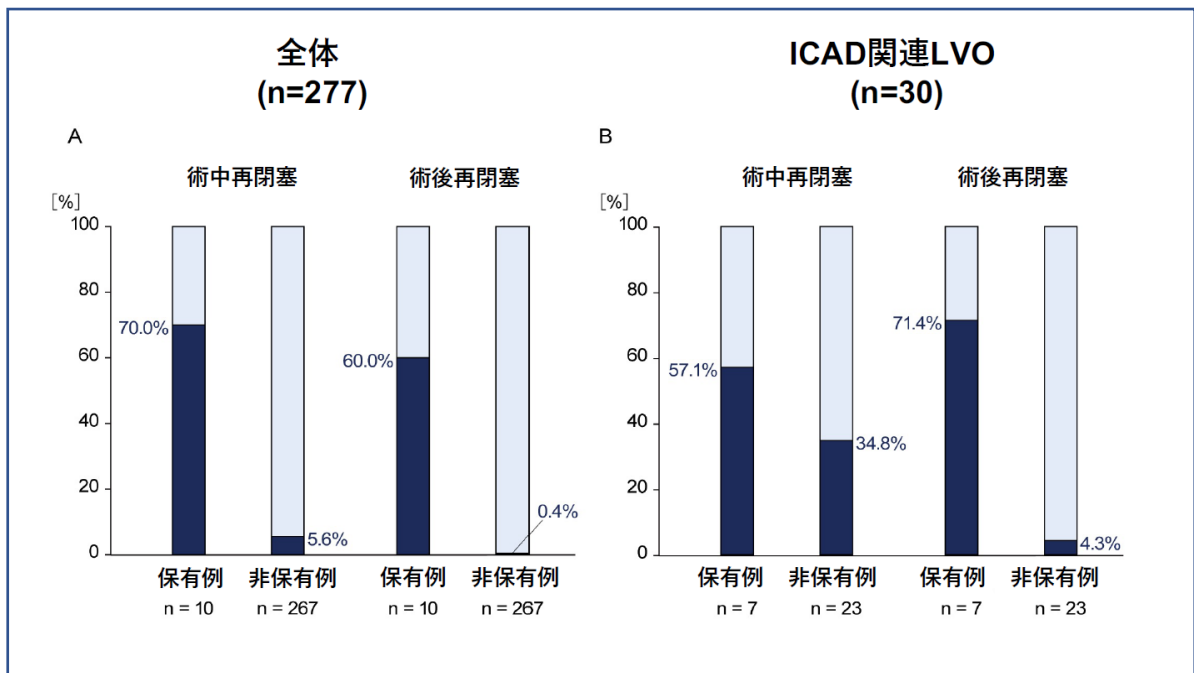
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2021 年度まで	52	0	52
2022 年度	5	0	5

利活用例) *RNF213* 遺伝子多型を保有すると、脳血管内治療時の術中及び術後再閉塞率の危険性が有意に高まることを報告

脳神経内科 吉本武史医師、猪原匡史部長らの研究チームは、東アジアのもやもや病の創始者多型(注 1)として同定され、日本人の約 2.5%が保有する *RNF213* p.R4810K 多型が、頭蓋内動脈硬化性病変(ICAD)による脳主幹動脈閉塞に対して施行した血管内治療(EVT)の術中及び術後再閉塞率を有意に高めることを明らかにした。これは、同多型が頭蓋内血管の脆弱性に関わることを示しており、ICAD が疑われ EVT を施行する際には、同多型の判定が有用である可能性が示唆された。現在、唾液や血液 1μl から約 50 分で同多型を判定できる仕組みを確立しており、遺伝子検査を急性期の脳卒中医療へ広く導入すべきか検討する必要性が高いと考えられる。

注 1) 創始者多型: 集団の最初の一人が有し、子孫集団中に広がったと考えられる遺伝子多型のこと。*RNF213* p.R4810K 多型は推定 1 万 5000 年前の中国、韓国、日本共通の祖先にまでさかのぼることが判明しており、東アジアの歴史の中で広がっていった遺伝子多型である。



T. Yoshimoto *et al.*, *Stroke: Vascular and Interventional Neurology* 2022. <https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000396>

【国立精神・神経医療研究センター：NCNP】

1. NCNP バイオバンクの概要と特色

NCNP バイオバンクは、試料・情報の提供を通じて精神・神経疾患の克服研究を支えることをミッションとしており、下記のような特色をもっている。

- 血液・DNAに加え、脳脊髄液や脳組織・筋組織など「病巣」に近い試料も収集している。
- 検査や手術目的に採取された試料だけでなく、専属の医療スタッフにより健常対照者等も含めた研究目的の試料(脳脊髄液・血液等)採取を行っている。
- 専属の心理士 5 名により、患者から直接、研究に必要な臨床情報を収集している。

試料・情報の収集にあたっては、「三方よし」の活動方針に従い、病院(患者や医師)から試料や情報を受け取るだけでなく、研究目的で収集した臨床情報や、研究で実施した検査をフィードバックすることで、診療にもできるだけ貢献することを心がけている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2023 年 3 月 31 日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他(髄液)
2021 年度	19,764	40,542	8,827	8,301	6,757	10,470	6,187
2022 年度	20,433	44,952	10,868	9,316	7,727	10,576	6,465
増加数	669	4,410	2,041	1,015	970	106	278

精神・神経疾患の多くは脳を病巣としている。しかし、脳は領域ごとに機能が異なり、再生能力が限られているため、生検は難しい。また、血液と脳の間には血液脳関門というバリアがあり、分子の移動が制限されているため血液は脳の状態を反映しづらい。そこで、我々は脳脊髄液(CSF)の収集に力を入れている。CSF は脳と脊髄の周囲に存在する無色透明な液体で、脳の表面から滲出してつくられるため脳由来の分子も多く含んでいる。実際アルツハイマー病の CSF タウ検査のように実用化されている検査もある。我々は 2010 年より CSF の収集・保管を始め、2022 年度末までに 6,465 の CSF を収集した。この中には、同意を得て研究目的で採取した CSF も含まれており、健常対照 416 件を含む 1,410 件の精神疾患の CSF を詳細な臨床情報とともに保存しており、国内は無論、世界的にもトップレベルのリソースとなっている。

他にも知的障害の家系 DNA(682 家系)や、世界最大級の試料数を誇る筋バンクのうち当院由来の凍結筋組織約 10,000 件、脳神経外科との連携で近年収集を進めている、てんかん脳手術由来の脳組織 431 件などを登録している。

2) 試料提供実績件数 2022 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	29 (うち NCNP 22)	2
分譲提供	4	8

本年度は国際規格 ISO 20387 の実装に注力するため、新規利用受付を制限していたが、常時 20-30 件の希望があり、延べ 43 件の提供を行った。そのうち 21 件が外部提供、うち 10 件が企業への提供である。製薬会社などの企業への提供は、治療法・診断法の開発に直結している点で、説明時に患者からも歓迎されるため、今後も力を入れていきたい。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	X 染色体連鎖性ミオチューブラーミオパチーに関する疫学研究	情報(43 例)	企業
2	自閉症スペクトラム障害を担う血液由来因子の探索	血漿(36 例)	アカデミア (NCNP 内)
3	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	髄液(20 例)	アカデミア
4	自己免疫性てんかん/辺縁系脳炎における前向き観察研究	髄液(2 例)	アカデミア
5	多層オミックス解析による精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発(GAPFREE1): 第 2 期	髄液(24 例)	アカデミア (NCNP 内)
6	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	情報(367 例)	アカデミア (NCNP 内)
7	ヒト新鮮血を用いた ALS 患者層別化法の構築 Development of methods for ALS patient stratification using freshly isolated human blood samples	その他(7 例)	企業
8	Negative Valence Systems に関連するバイオマーカー、臨床指標との関連に関する研究	髄液(47 例)	アカデミア (NCNP 内)
9	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(19 例)	アカデミア (NCNP 内)
10	バイオバンク試料を用いた多発性硬化症および視神経脊髄炎の遺伝子解析研究	情報(410 例)	アカデミア (NCNP 内)
11	dystrophinopathy における精神障害の背景因子の検討	情報(87 例)	アカデミア (NCNP 内)
12	統合失調症患者の脳脊髄液を用いた白質障害バイオマーカーの開発	髄液(270 例)	アカデミア (NCNP 内)
13	デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者細胞を用いたエクソン・スキップ治療剤の薬効評価研究	細胞株(1 例)	アカデミア (NCNP 内)
14	外科手術標本を利用した結節性硬化症の病態の解明	非腫瘍組織(3 例)	アカデミア (NCNP 内)
15	多層オミックス解析による精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発(GAPFREE1): 第 2 期	血漿(248 例)	企業
16	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	情報(367 例)	アカデミア (NCNP 内)
17	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	血漿(540 例)	アカデミア (NCNP 内)
18	Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	情報(204 例)	アカデミア (NCNP 内)

19	Human mature model development for muscular disorders	細胞株(1例)	企業
20	筋萎縮性側索硬化症の早期診断のためのバイオマーカー探索	血漿(27例)	アカデミア (NCNP内)
21	dystrophinopathy における精神障害の背景因子の検討	情報(8例)	アカデミア (NCNP内)
22	神経変性疾患におけるミスフォールド型タンパク質の検出と病理学的意義の解明	髄液(40例)	アカデミア
23	血液脳関門機能障害に着目した中枢神経系疾患早期診断技術の開発	血漿(6例)	アカデミア
24	ヒト新鮮血を用いた ALS 患者層別化法の構築 Development of methods for ALS patient stratification using freshly isolated human blood samples	その他(5例)	企業
25	In vitro efficacy studies using primary DMD-patient derived cells	細胞株(1例)	企業
26	Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	DNA(52例)	アカデミア (NCNP内)
27	神経変性疾患原因タンパクの凝集体の立体構造と症状・個人差の相関の解明	髄液(50例)	アカデミア
28	精神神経疾患に特異的な新規バイオマーカーの開発	血漿(30例)	アカデミア
29	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	DNA(80例)	アカデミア (NCNP内)
30	Negative Valence Systems に関連するバイオマーカー、臨床指標との関連に関する研究	血漿(215例)、 DNA(7例)	アカデミア (NCNP内)
31	Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	血漿(82例)	アカデミア
32	精神疾患の診断に有用な新規手法の開発	血漿(10例)	アカデミア
33	ヒト新鮮血を用いた ALS 患者層別化法の構築 Development of methods for ALS patient stratification using freshly isolated human blood samples	その他(4例)	企業
34	身体疾患におけるメンタルヘルスに関連する疾患横断的マーカーの探索的研究ー6NCメンタルヘルスレジストリの利活用研究	血漿(21例)	アカデミア (NCNP内)
35	精神疾患患者の脳脊髄液の乳酸および関連代謝産物の測定	髄液(80例)	アカデミア
36	精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究	DNA(10例)	アカデミア (NCNP内)
37	統合失調症患者の脳脊髄液を用いた白質障害バイオマーカーの開発	血漿(242例)	アカデミア (NCNP内)
38	軽度認知症診断のバイオマーカー検証	髄液(30例)、 血漿(30例)	企業
39	ヒト脳及び疾患特異的 iPS 細胞/由来神経系細胞におけるエピジェネティクス/トランスクリプトーム/タンパク質解析	髄液(10例)	アカデミア
40	ヒト新鮮血を用いた ALS 患者層別化法の構築 Development of methods for ALS patient stratification using freshly isolated human blood samples	その他(1例)	企業

41	ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発	DNA(15例)	アカデミア (NCNP内)
42	神経疾患関連測定試薬の有用性検証 試験2~4	髄液(30例)、 血漿(30例)	企業
43	Parkinson病及びAlzheimer病デメンジョンを対象とした包括的神経画像研究	髄液(6例)	アカデミア

3) 活動内容

NCNP バイオバンクでは国際規格 ISO 20387:2018 の実装を進めている。持続可能で透明性の高い運営を行い国際水準に達していることを証明することが、その目的である。今年度はコンサルタントの指導のもと、書類を完成させ、内部監査員養成や、フリーザーの地震対策、停電対策等を行った。2023年3月に日本適合性認定協会にてパイロット審査の募集が開始されたため応募した。NCNPの準備状況や得られた知見は品質管理ワーキンググループを通じてNCNP内でも共有した。

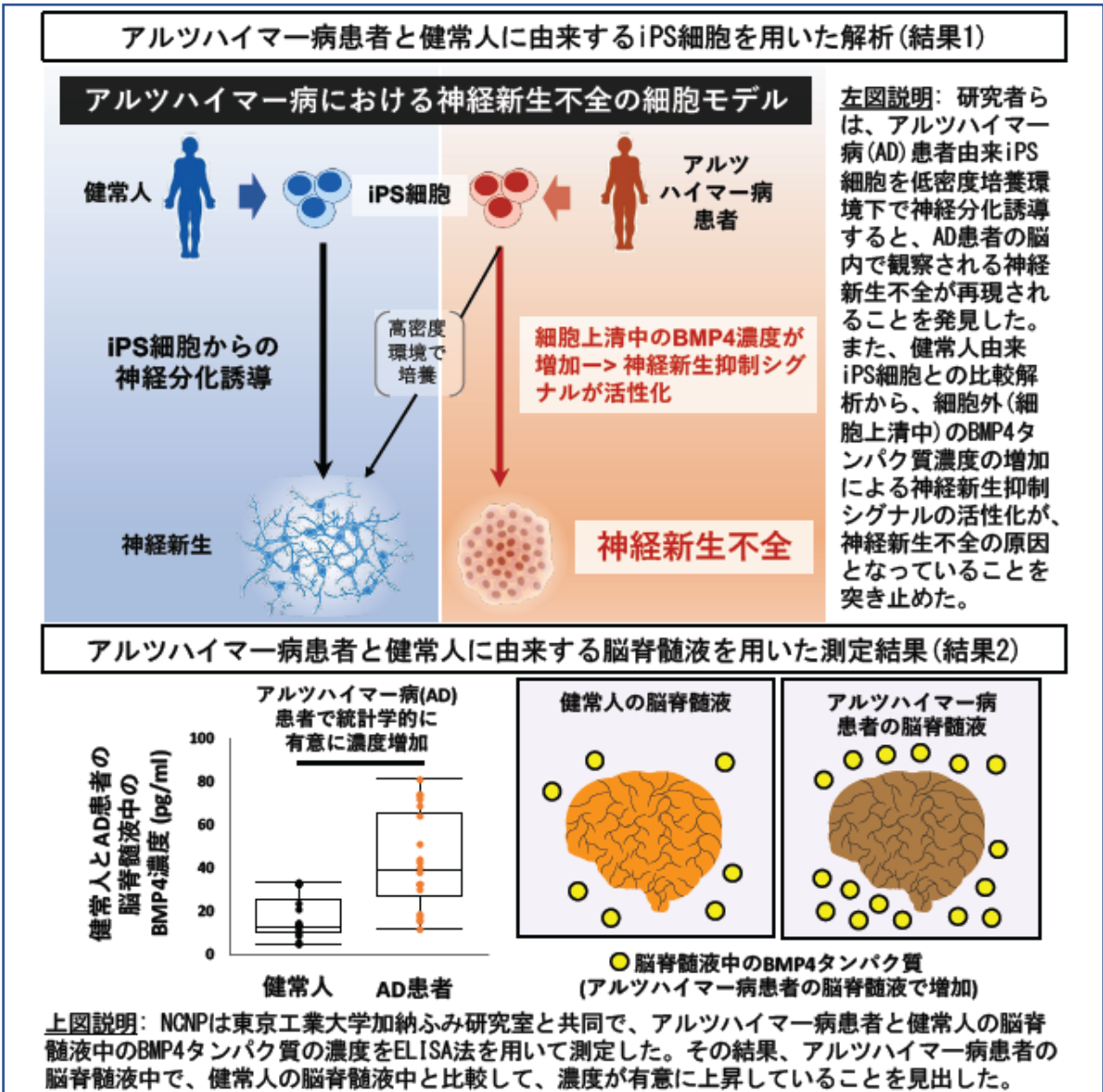
また、服部は NCGG 渡邊、NCVC 富田、NCGM 鈴木とともに国際標準化機構(ISO)の委員としてバイオバンクの国際規格作成に参画している。今年度は、文書の改善点の精査や、下位規格(細胞や微生物、深海生物や寄生虫の banking についての文書)への対応、保管容器の規格への国内意見のとりまとめなどを行った。また、バイオバンクの国際規格を国家規格化することを目指して JIS 原案作成委員長として、経産省ヒアリングや校正の対応を行った。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2021年度まで	310	0	310
2022年度	22	0	22

利活用例 1) アルツハイマー病における BMP4 の解析

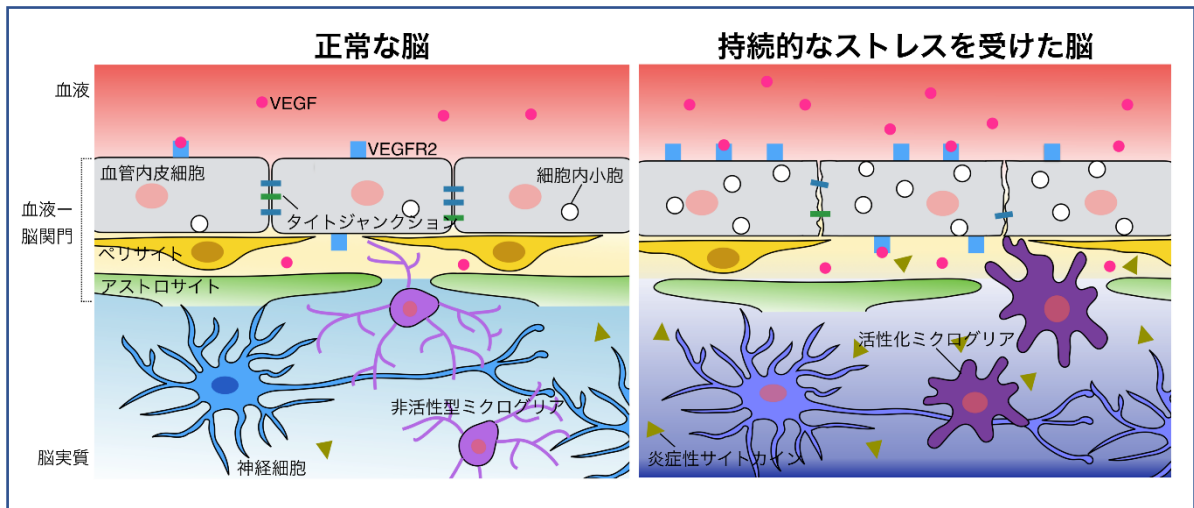
アルツハイマー病患者の脳内では、神経の基になる神経幹細胞からの神経新生が低下する「神経新生不全」が起きると報告されている。また、神経新生不全が、アルツハイマー病下の認知機能低下と密接に関わることも示唆されている。研究者らは、アルツハイマー病患者と健常人に由来する iPS 細胞を用いた解析から、細胞外(細胞上清中)での BMP4 タンパク質の濃度増加が、アルツハイマー病下の神経新生不全の原因の一つであることを示唆するデータを得た(結果 1)。そこで、アルツハイマー病患者の脳細胞の外液(脳脊髄液)中でも、健常人の脳脊髄液中と比較して BMP4 濃度が増加するかを、本研究で確認した。その結果、アルツハイマー病患者で BMP4 濃度が増加していることが確認された(結果 2)。本結果は、アルツハイマー病下で起こる脳脊髄液中の BMP4 濃度の増加が、神経新生不全を介して、認知機能低下に寄与する可能性を示すものであり、アルツハイマー病による認知機能低下のメカニズム解明の進展に、貢献することが期待される。



Reprinted from *Stem Cell Reports*, Vol 18(3), D. Nakatsu *et al.*, BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPS cells in senescence-related conditions, Copyright 2023, with permission from Elsevier.

利活用例 2) うつ病における VEGF と血液脳関門障害の関連

NCNP 神経研究所疾病三部はうつ病患者脳血漿および脳脊髄液試料を用いた定量解析により、血漿中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度が高いと血液脳関門の機能が低下していることを明らかにした。また慢性ストレスを与えたうつ病のモデルマウスでは、血液脳関門の機能が低下しており、そのメカニズムとして VEGF が関与することを明らかにした。本研究の結果から、慢性的なストレスによって血液脳関門の機能低下が生じ、それによって脳内炎症が引き起こされていること、そのメカニズムに VEGF が関与している可能性が示された。VEGFR2 の薬理的な阻害に抗うつ効果が認められたことより、うつ病をはじめとしたストレス性精神疾患の新たな治療薬の開発につながる事が期待される。



H. Matsuno *et al.*, *Mol Psychiatry* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01618-3>

【国立国際医療研究センター：NCGM】

1. NCGM バイオバンクの概要と特色

国立国際医療研究センター（NCGM）は、「国際的に重要な疾病の制御に係る調査研究」を中心的な使命の一つとして掲げ、エイズ、結核、マラリア、肝炎などの感染症の生物学的、社会学的要因の解析と、それらの制御を目指した様々な研究アプローチを行っている。また、NC 唯一の総合病院である基盤を活かし、多くの合併症を持つ複雑な患者さんに対して、さまざまな診療の取り組みと研究活動を連動させている。

新宿のセンター病院、千葉県市川市の国府台病院それぞれでバイオバンクを構築しているが、利用の手続きは一本化している。保有試料の特徴は、以下の通りである。

【センター病院】

- 新興・再興感染症、帰国後の発熱などの試料を収集している。
- HIV 感染者約 2,000 名の時系列試料を保有している。
- 総合的な診療科試料を入院時のタイミングで収集している。
- 一部、髄液や関節液、手術組織の臨床残余試料を収集している。

【国府台病院】

- 全国から訪れるウイルス性肝炎の患者さんを対象に、経時的な採血を行い、試料を保管している。これらの試料は、治療効果や病態進展を調べるための検査キット（保険収載）や、ウイルスの検出キットの開発に利用されている。
- 国内外で専門とする医師が少ない児童精神疾患の試料を収集している。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2023年3月31日現在）

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2021 年度	20,126	75,588	17,835	18,203	36,619	546	2,385
2022 年度	22,780	83,356	20,329	20,668	39,124	667	2,568
増加数	2,654	7,768	2,494	2,465	2,505	121	183

主に血清・血漿・DNA の収集をしているほか、髄液・手術組織（がん、リンパ節・皮膚・脂肪など）を収集・保管している。これらの試料は、採取時間から保管に至るまでのタイムスタンプが記録されているので、各工程での温度勾配を推定することが可能。

2) 試料提供実績件数 2022 年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	9	2
分譲提供	1	2

2016 年度より NCGM が研究に関わらない形での試料提供（分譲）を開始しており、製薬企業、臨床検査薬開発企業および大学等への試料等提供を行った。それら試料等は、検査試薬を開発する研究や、日本人向けの治療薬開発研究等に活用されている。また、利用に際して倫理審査の受託審査につながり、一連の手続きはスムーズに進む。

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業/アカデミア
1	新規低侵襲的肝線維症診断法の開発	血清(56)	アカデミア
2	1 分子計測リキッドバイオプシー技術を用いた膵臓癌スクリーニング検査の開発研究	血漿(349)	企業
3	HIV 潜伏感染と再活性化の制御に関する研究	PBMC(10)	企業
4	ナショナルセンター・バイバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究	血漿(399)、DNA(397)	アカデミア
5	ゲノム医療に向けたフェノタイプ抽出のためのリアルワールドデータに対する人工知能活用研究	情報(2500)	アカデミア
6	身体疾患におけるメンタルヘルスに関連する疾患横断的マーカーの探索的研究－6NC メンタルヘルスレジストリの利活用研究	血漿(9)	アカデミア
7	NSAIDs・抗生剤・造影剤・アルコール消毒に対する薬剤アレルギー既往歴を有する症例のゲノム解析	DNA(250)	アカデミア
8	COVID-19 における自己抗体の影響とその機能	血清(147)	アカデミア
9	SARS-CoV-2 RNA 検出試薬 LAMPdirect Genelyzer KIT 臨床性能試験(唾液)	唾液(50)	アカデミア
10	日本人肺非結核性抗酸菌(NTM)症の発症・進展に関わる遺伝因子の網羅的遺伝子解析	DNA(62)	アカデミア
11	B 型肝炎患者のゲノム解析	DNA(200)、血清(200)	アカデミア
12	膵臓癌の代謝産物の研究	血清(400)	アカデミア
13	COVID-19 患者のゲノム解析	DNA(431)、血清(431)	アカデミア
14	SARS-CoV-2 陰性検体としての活用	血清(10)、血漿(10)	アカデミア

3) 活動内容

疾患レジストリや他事業との連携にも注力しており、特に輸入感染症レジストリに生体試料を付随させる取り組みを進めている。また、今後は菌株等の収集ができるように検討を進めていく。

バイバンクの試料品質と標準化への取組みとして、バイオリポジトリ専門技術者の要員認定資格(BiTA: 日本生物資源産業利用協議会認定 バイオリポジトリ技術管理士)を臨床検査技師 3 名が取得している。

3. 試料を利用した研究成果

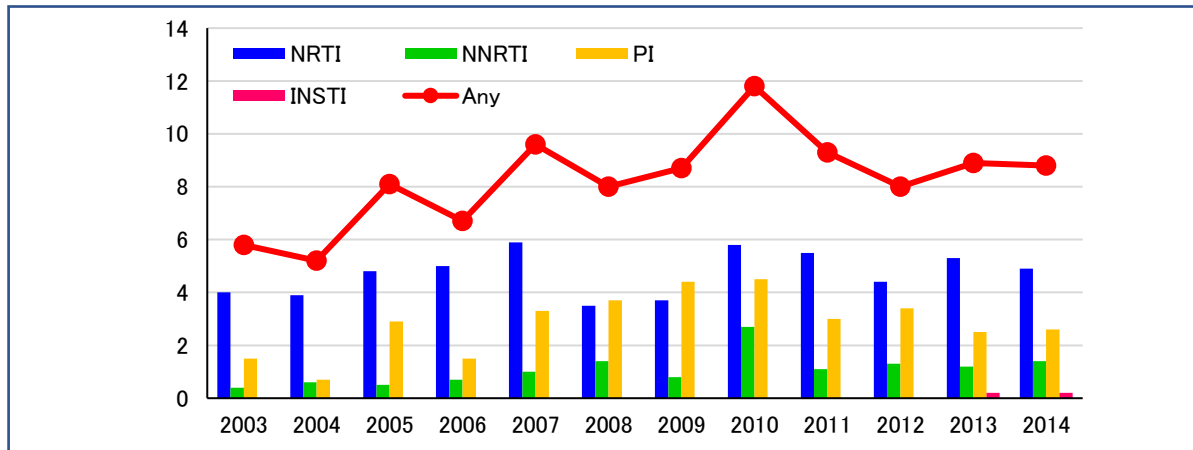
	総論文数	国内	海外
2021 年度まで	148	0	148
2022 年度	151	0	151

利活用例)

- SARS-CoV-2 流行前の試料を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの性能評価の一部として、陰性試料として利用した。その中で、COVID-19 患者の中で、重症化するリスクを持つヒトを高い確率で予測可能な検査マーカーを同定し、保険適用されるに至った。
- COVID-19 患者から血液試料を収集・分析し、その結果、重症化する患者は、GCL17 というタンパク質の数値が「感染初期」に減少しているということを発見した。また、IFN- λ 3(インターフェロンラムダ 3)の血中の値が重症化する数日前に急激に上昇し、下降することを突き止めた。これらの現象は、重症化の兆候をつかむことができると考えられ、適切な治療を早期に行うことに役立つ。
- COVID-19 の重症化に関連する遺伝要因を SNPs アレイとインピュテーションを組み合わせた GWAS により同定した。得られたデータは、国際コンソーシアムとの共同研究で、国や人種ごとでの類似点や異なる点を明らかとし、COVID-19 の病態形成に関わる遺伝要因の複数個を同定した。
- 赤痢アメーバ症の診断のため、抗体キットの有用性を検討した。
- 全血から遠心分離した血漿及び末梢血単核球を用いて HLA-C*12:02 と HLA-B*52:01 の保有者が HIV-1 特異的な細胞障害性リンパ球とナチュラルキラー細胞を介して HIV-1 の抑制に寄与することを解明した。
- CXCR4-tropic HIV-1 variants (X4 variants)の出現と HIV の病状進行の関連を検証するため、病状の進行の遅い HIV-1 に感染した血友病患者 5 名の HIV-1 env V3 周辺のゲノム解析を行い、X4 変異の出現時期を明らかにした。
- 国立国際医療研究センターを受診した HIV に感染したアジア人患者における慢性腎臓病と末期腎臓病の有病率と関連する因子を明らかにした。
- 血清 soluble Siglec-7 は NAFLD において肝内炎症性マクロファージより産生され、肝線維化進行症例の診断に有用であることを示した。
- 肝細胞癌における Milk Fat Globule EGF-8 の意義-早期診断及び術後予測マーカーとしての有用性を示した。
- B 型肝炎ワクチン接種による抗体獲得・維持に寄与する免疫因子の解析を行い、抗体価と相関するサイトカインを複数同定した。

利活用例 1) HIV 感染者の血液由来試料を用いた研究

エイズ治療・研究開発センターは、1997年の開設以来、HIV感染者の血液由来試料を患者さんの同意に基づき収集・保存している。それらの保存試料は、薬剤耐性 HIV の検出や、抗 HIV 薬の薬物動態の解析などの臨床的な目的のみならず、宿主免疫からの逃避変異の解析などのワクチン開発を目指した基礎的研究にも用いられている。また全国レベルの薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに参加しており、未治療 HIV 感染者に検出される薬剤耐性 HIV の割合を調査している(図)。



未治療感染者に認められる各種抗 HIV 薬に対する薬剤耐性 HIV の割合 (%) の推移

(NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬、NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬、PI: プロテアーゼ阻害薬、INSTI: インテグラーゼ阻害薬)

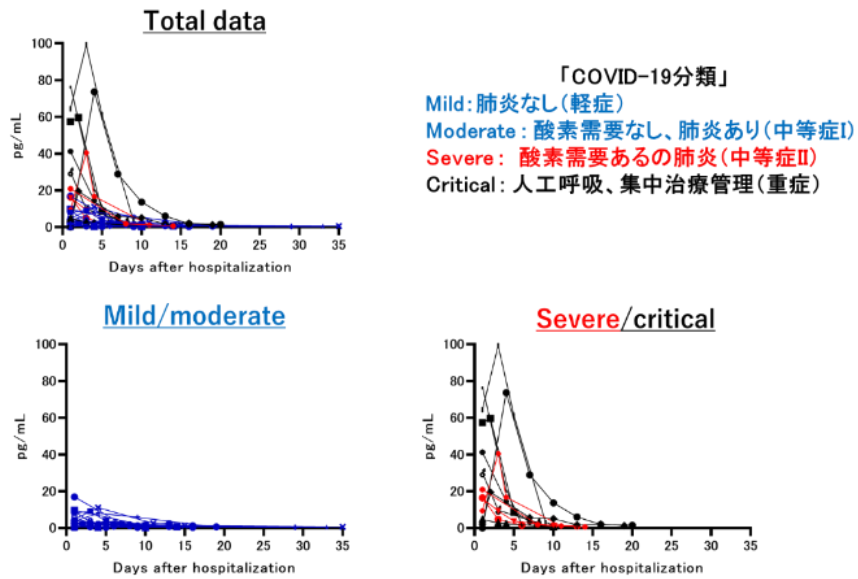
利活用例 2) COVID-19 の重症化に関連する要因の理解に貢献

SARS-CoV-2 流行前の試料を利用し、ウイルスや抗体等の検査キットの性能評価の一部として、陰性試料として利用した。その中で、COVID-19 患者の中で、重症化するリスクを持つヒトを高い確率で予測可能な検査マーカーを同定し、保険適用されるに至った。

COVID-19 患者から血液試料を収集・分析し、その結果、重症化する患者は、CCL17 というタンパク質の数値が「感染初期」に減少しているというのを発見した。また、IFN- λ 3(インターフェロンラムダ 3)の血中の値が重症化する数日前に急激に上昇し、下降することを突き止めた。これらの現象は、重症化の兆候をつかむことができると考えられ、適切な治療を早期に行うことに役立つ。

SARS-CoV-2 感染と COVID-19 病態に関連する HLA 遺伝子型の解析を行い、日本人の疾患を理解するための基盤データを得た。HLA 遺伝子型とその頻度は人種により異なるため、今後、各国のデータを集めて行くことで COVID-19 の理解を深めることができる。COVID-19 の重症化に関連する遺伝的要因を、SNPs アレイとインピュテーションを組み合わせた GWAS により同定した。得られたデータは、国際コンソーシアムとの共同研究で、国や人種ごとの類似点や異なる点を明らかとし、COVID-19 の病態形成に関わる遺伝的要因の複数個を同定した。

インターフェロンラムダ3の血中動態
 Mild/moderate：低い値を維持
 Severe/critical：一過性の上昇がある



COVID-19 患者の血中 IFN-λ3 値

COVID-19 中等症 II 発生前に血中 IFN-λ3 値が一過性に上昇することが明らかとなった。値が減少する過程で中等症 II を発症した。

Reprinted from *Gene*, Vol 766, M. Sugiyama *et al.*, Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19, Copyright (2021), with permission from Elsevier.

【国立成育医療研究センター：NCCHD】

1. NCCHD バイオバンクの概要と特色

国立成育医療研究センターは、小児と産科領域の疾患、特に希少疾患・難病に関する試料提供が可能なバイオバンクの構築を目指している。特に胎児異常・妊娠合併症については、胎児を含む患児と両親の2世代、または祖父母も含む3世代のゲノムDNAの収集を行っている。小児の希少疾患・難病にとどまらず、正常分娩例も収集しているが、当院で妊娠管理と分娩を行った症例に関しては全て、妊娠中の詳細な臨床経過情報も付加されたバイオリソース(日本人「正常」妊娠分娩歴集団)であり、特に先天性疾患や周産期の異常を解析する際の類例のないコントロール試料として、幅広い利用が可能である。また後述のように、難病研究班と連携し、試料収集保管の支援も行っている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況 (2023年3月31日現在)

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2021年度	2,468	4,986	2,192	0	1,290	1,142	362
2022年度	2,626	5,471	2,337	0	1,390	1,260	484
増加数	158	485	145	0	100	118	122

2) 試料提供実績件数 2022年度

	アカデミア	企業
共同研究	0	0
分譲提供	3	1

利活用公開情報

	研究課題	提供試料種別(数)	企業／アカデミア
1	先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の探索	情報(46)	アカデミア
2	バイオバンクコントロール検体を用いたDNA methylation QTL解析	DNA(144)	アカデミア

3) 活動内容

2023年3月現時点での登録者数は2,626人で、主に産科や消化器科領域からの登録が多い。試料数は5,471試料となっており、DNAを中心に血清や組織などを保管している。共同研究・分譲の手続きも整備され、共同研究実施数は88件(2023年3月31日時点)、共同研究実施機関数は、企業0、大学96、その他6(2023年3月31日時点)となっている。研究論文数は、2010年から2022年度までの累計で、178報となっている。

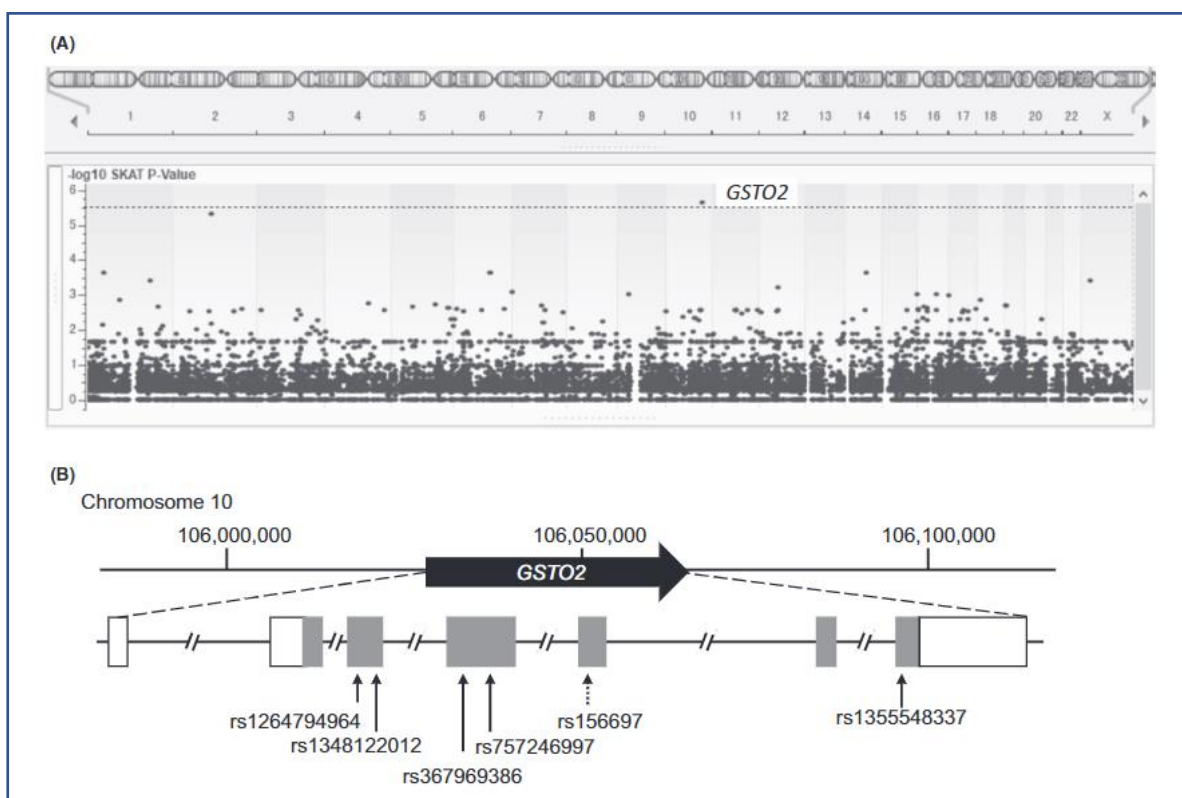
3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2021 年度まで	172	0	172
2022 年度	6	0	6

当バンクは、当センターの特徴を生かした小児・産科疾患例を中心に収集している。特に、1)当センターで妊娠初期から妊娠分娩管理を行い、2)明らかな基礎疾患がなく、3)これまでの妊娠分娩歴に特段の異常を認めず、4)今回の妊娠で合併症がなく、5)胎児・新生児異常がない、症例の収集を続けている。これらの、「正常妊娠分娩歴が明確に担保されたゲノムリソース」はほとんど存在せず、特に成育疾患(重篤な発生異常や不妊症・不育症など)の解析に必須の参照データとして、非常にユニークかつ有用なゲノムデータ・バイオリソースであり、成育疾患に関連するゲノム医療の社会実装化に多大な貢献をしている。

利活用例 1) 多嚢胞性卵巣症候群のリスク遺伝子の探索

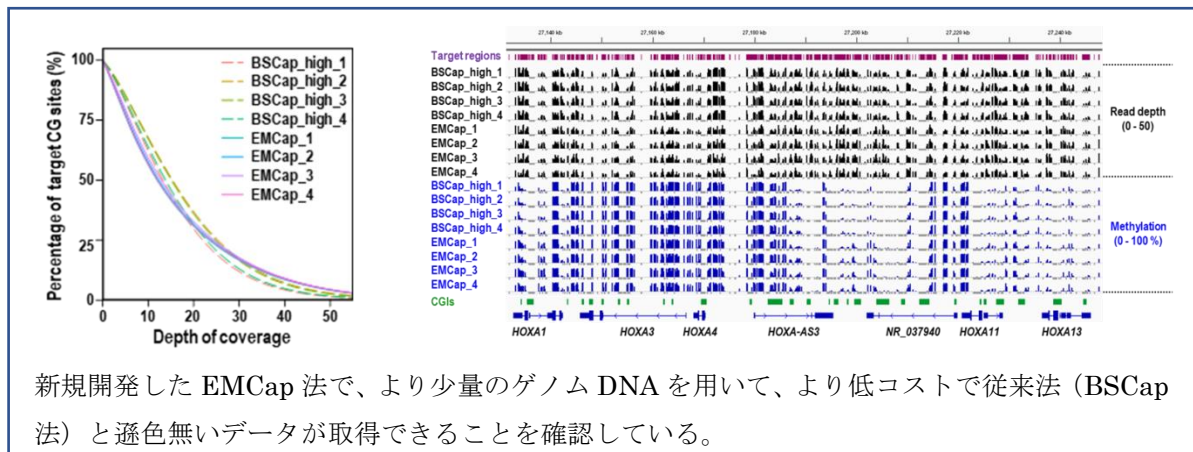
多嚢胞性卵巣症候群患者 44 名を対象にエクソームデータを用いた SKAT-O 解析を行った。バイオバンクに集積された 301 名の健常女性データを対照群として使用した。稀なタンパク変化を伴うバリエーションに焦点を当てて解析を行った。その結果、GSTO2 のバリエーションが患者群において優位に高頻度に存在することが見いだされた(6/44 vs 1/301, Bonferroni-corrected p-value, 0.028)。バイオインフォマティクス解析により、検出された GSTO2 バリエーションがタンパク構造や安定性に影響すると予想された。以上の成績は、GSTO2 が多嚢胞性卵巣症候群のリスク遺伝子である可能性を示唆する。



多嚢胞性卵巣症候群患者と健常女性のエクソーム解析結果と、患者群で見られた GSTO2 遺伝子の変異
S. Tamaoka *et al.*, *Reprod Med Biol.* 2023. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12504>

利活用例 2) DNA メチル化解析の新技術を開発

本年度の成果として、研究課題「先天性疾患ゲノム診断率向上のためのエピゲノムアプローチ」において開発した DNA メチル化解析技術について紹介する。遺伝子プロモーターを対象としたゲノムワイドな DNA メチル化データを従来よりも少量のゲノム DNA を用いて低コストで取得する方法(EMCap 法)を開発した(論文投稿中・プレプリントサーバーで公開済: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2173809/v1>)。量が限られた臨床検体群を対象に疾患責任エピバリエントを探索する際に有効な方法と言える。この方法の開発において、NCCHD バイオバンクに登録された健常者末梢血由来のゲノム DNA を用い、取得した DNA メチル化シーケンスデータをデータベースに制限公開した(humandbs.biosciencedbc.jp/hum0389-v1)。



K. Hasegawa *et al.*, 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2173809/v1>

【国立長寿医療研究センター： NCGG】

1. NCGG バイオバンクの概要と特色

NCGG バイオバンクは認知症や関節疾患など、高齢者に多い疾患を中心に、試料とそれらに付随する臨床情報の収集・管理・分譲を行っている。

試料の在庫管理は、独自に開発した試料管理システム“Biora”により行っている。このシステムは登録商標を取得しており、他分野における試料管理等にも活用が可能である。一方、臨床情報のデータベース化を進め、継続的にシステムの充実を図っている。これは、ゲノム解析データの臨床応用に向けての非常に重要な取り組みと考えている。

2. 活動報告

1) 試料収集状況（2023年3月31日現在）

	登録者数	総試料数	DNA	血漿	血清	組織	その他
2021年度	12,161	40,551	13,439	12,258	13,234	568	1,052
2022年度*1	12,277	44,021	13,566	14,361	14,134	625	1,335
増加数	116	3,470	127	2,103	900	57	283

*1: 2022年度には 1,181名から包括的同意をもとに試料および臨床情報の保管を行ったが、既存試料の廃棄が行われたため、増加数は少ない。

2) 試料提供実績件数 2022年度

	アカデミア(大学、研究機関)	企業
共同研究	24	1
分譲提供	3	3

2022年度の試料の提供については、NCGG内外の研究者による共同研究に対して25件の提供を行った。有償での分譲は6件行った。

利活用公開情報

	研究課題名	提供試料数	企業/アカデミア
1	アルツハイマー病の病態を反映する血液バイオマーカーの開発と、その実用化に向けた多施設共同研究による検証	血清(186例)、 血漿(824例)、 データ(100例)	企業 アカデミア
2	血中DNAのメチル化を指標としたアルツハイマー病早期診断法の開発	DNA(96例)	アカデミア
3	日本人高齢者に多い疾患のゲノム解析および臨床ゲノム情報ストレージの整備	DNA(4,613例)	アカデミア
4	Motoric Cognitive Risk syndromeの生物学的基盤:多施設研究 The biological underpinnings of Motoric Cognitive Risk syndrome: a multi-center study	DNA(300例)、 血漿(860例)	アカデミア
5	腸内フローラによる高齢者認知機能・総合機能への影響に関する研究(2):観察研究	便(65例)	アカデミア
6	血液脳関門機能障害に着目した中枢神経系疾患早期診断技術の開発	血漿(9例)	アカデミア

7	腸内フローラによる高齢者認知機能・総合機能への影響に関する研究(3):観察研究	血漿(207例)、 便(12例)、 データ(22例)	アカデミア
8	認知症の血液バイオマーカーの有用性評価	血漿(50例)、 データ(6例)	企業
9	認知機能および高血糖のバイオマーカー探索試験	血漿(228例)	企業
10	日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用(ゲノム情報解析技術開発)	データ(6,839例)	アカデミア
11	認知症のリスクをもつ高齢者に対する進展予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究	血清(325例)	アカデミア
12	もの忘れ外来患者の歯周病病態および口腔機能・認知機能に関する研究:観察研究	データ(294例)	アカデミア
13	オーダーメイド医療開発プロジェクト	DNA(6,000例)	アカデミア
14	ゲノムクス情報を基盤とした個別化医療の研究	データ (20,827例)	アカデミア
15	統一した解析手法に基づく疾患横断的な腸内環境研究:JH合同プロジェクト	便(141例)	アカデミア
16	身体疾患におけるメンタルヘルスに関連する疾患横断的マーカーの探	血漿(31例)	アカデミア

3) 活動内容

NCGG バイオバンクでは病院からの登録者のゲノム解析を推進して、それらのデータの蓄積を重点的に進めている。ゲノム情報などは、現時点ではまだ「試料に付随する情報」としての利用が多いが、将来的には試料の方が「情報に付随する試料」というような位置付けになるだろうと予測している。臨床情報とオミクス情報の統合解析などができるようなインフラ整備を目指して活動している。

3. 試料を利用した研究成果

	総論文数	国内	海外
2021年度まで	183	5	178
2022年度	15	0	15

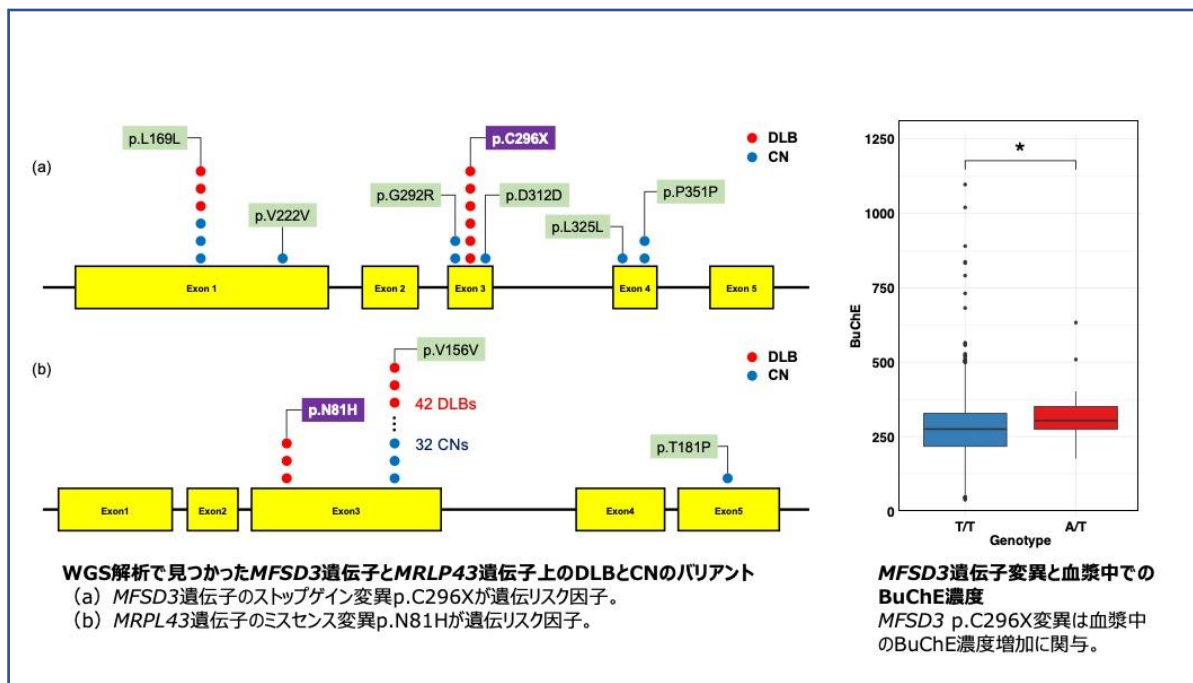
バイオバンクを活用した研究成果は15報(累計198報)であった。今年度の代表的な成果はゲノムデータを活用するものであった。一方、試料分譲においては、尿、糞便試料の分譲実績が増加した。これらは病態との関連解析に活用されている。

利活用例) レビー小体型認知症の遺伝リスク因子を発見

NCGG バイオバンクに登録されている日本人レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)患者61名と認知機能正常高齢者(Cognitively normal: CN)45名の全ゲノムシーケンス((WGS))データを解析。さらに7,274名からなる大規模日本人検証コホートを用いた検証実験から、*MFSD3*遺伝子のストップゲイン変異(G296X、図左)がDLBの遺伝リスク因子であることを見だし、DLB-CN間、DLB-AD間において統計的有意性を確認した。また、本変異は東アジア人以外の人種では見つかっておらず、東アジア人特異的な

遺伝子変異であると考えられた。*MFSD3* 遺伝子はアセチル CoA の膜輸送に関わる膜タンパク質と推定されており、アセチル CoA の代謝産物であるアセチルコリンは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) とブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) によって加水分解され、AD や DLB 患者の血漿中では AChE と BuChE が多いことが報告されている。同定した *MFSD3* 遺伝子の C296X 変異は、血漿中での BuChE 濃度増加に関与していることが明らかになったことから (図右、 $P = 0.029$)、*MFSD3* 変異が DLB 発症に関わる可能性が示唆された。

さらに、WGS 解析で見つかった DLB 患者で変異が蓄積している 16 個の候補遺伝子について、組織特異的なタンパク質間相互作用ネットワーク解析を実施したところ、2 つのハブ遺伝子 (*RASSF1*, *MRPL43*) が新たな DLB 関連候補遺伝子として同定された。その後の大規模日本人コホートによる検証実験から *MRPL43* 遺伝子のミスセンス変異 (図左下、p.N81H) もまた DLB の遺伝リスク因子であると推定された。DLB とパーキンソン病は深い関わりがあるが、*MRPL43* 遺伝子はパーキンソン病の関連遺伝子の一つ *PARK7* と共発現することが知られている。*MRPL43* 変異を有する DLB 患者の多くがパーキンソニズムの症状を示すことから、*MRPL43* 変異が DLB 発症に関わる可能性が示唆される。この変異は、*MFSD3* 遺伝子変異同様、日本人以外では見つかっておらず、民族特異的な DLB の遺伝リスク因子と考えられた。



D. Shigemizu *et al.*, *Neuropsychiatric Genetics* 2022. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32908>